Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

# Verhalten des juxtaglomerulären Apparates im Nierenautotransplantat der Ratte bei NaCl-reicher und NaCl-armer Ernährung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Laszlo Szurmay
aus Budapest

1970

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

# Verhalten des juxtaglomerulären Apparates im Nierenautotransplantat der Ratte bei NaCl-reicher und NaCl-armer Ernährung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Laszlo Szurmay
aus Budapest

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Peiffer

Berichterstatter: Professor Dr. A. Bohle

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| Einleitung | 5 |
| Material und Methodik | 9 |
| Ergebnisse | 11 |
| Diskussion | 23 |
| Zusammenfassung | 27 |
| Tabellen | 29 |
| Literaturverzeichnis | 37 |

## EINLEITUNG

Die funktionelle Bedeutung des juxtaglomerulären Apparates (JGA) der Niere als Steuerorgan im Rahmen des Renin-Angiotensin-Mechanismus wird zwar im allgemeinen anerkannt, dennoch konnte bis heute noch nicht ausreichend geklärt werden, in welcher Weise und mit welchem Angriffspunkt die verschiedenen aus experimentellen Untersuchungen und klinischen Beobachtungen bekannten Faktoren in die Steuerung der Hämodynamik und des Na-Wasser-Haushaltes eingreifen.

Seitdem eine positive Korrelation zwischen Zahl der cytoplasmatischen Sekretgranula der epithelialen Zellen (EZ) des JGA und der Reninaktivität durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (DEMOPOULOS, KALEY and ZWEIFACH 1961; FISHER 1961; MASSON, YAGI, KASHII and FISHER 1964; CHANDRA, CASTLEMAN HUBBARD, SKELTON, BERNARDIS and KAMURA 1965), werden diese Granula als morphologisches Äquivalent des Renins angesehen. Somit ist es möglich auch lichtoptisch Hinweise auf den Aktivitätsgrad des JGA zu erhalten.

Die Tatsache, daß zwischen Blutdruck oder Blutvolumen (GOORMAGHTIGH and GRIMSON 1939; BOHLE, KOHLER und BUROW 1953; BOHLE 1954; TOBIAN, JANECEK and TOMBOULIAN 1959; FISHER 1961; HARTROFT and HARTROFT 1961; MEYER und MITTMEYER 1967) sowie Na-Haushalt (HARTROFT and HARTROFT 1953; PITCOCK and HARTROFT 1959; EDELMAN et HARTROFT 1961; BROWN, DAVIES, LEVER and ROBERTSON 1965; FRIEDBERG 1965; FISHER and KLEIN 1966) und dem JGA im Rahmen des Renin-Angiotensin-Systems Beziehungen bestehen, gilt als nachgewiesen. Verminderter

Blutdruck oder Blutvolumen sowie langdauernde Na-arme Diät bewirken eine erhöhte Granulierung der EZ, während Hypertonie bzw. Hypervolämie oder Na-reiche Ernährung eine signifikante Degranulierung zur Folge hat. Die dabei jeweils veränderte Aktivitätslage des JGA mit der dadurch bedingten biochemisch auch gesicherten unterschiedlichen Reninabgabe ist in positiver Korrelation eng mit der Breite der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde und somit auch mit der hier erfolgten Aldosteronproduktion verbunden, wobei die Na-Wasserretinierende Wirkung des Aldosterons mitzuberücksichtigen ist (DUNIHUE 1946 und 1949; HARTROFT and HARTROFT 1955; BARAJAS and LATTA 1963; BUCHER, RIEDEL und ERKOÇAK 1967).

Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, daß es sich bei dem JGA um ein Rezeptororgan handeln könnte mit der Fähigkeit Blutdruck- und Blutvolumenänderungen oder chemisch-osmotische Impulse mit unterschiedlicher Aktivierung des Renin-Angiotensin-Mechanismus zu beantworten.

Seitdem Ergebnisse experimenteller Untersuchungen, vor allem mit Hilfe der Mikropunktionstechnik, auch den funktionellen Zusammenhang zwischen der anatomisch eng miteinander verbundenen Vasa afferentia und der Macula densa der gleichen Nephroneinheit immer wahrscheinlicher erscheinen lassen, gewinnt die sogenannte "Macula densa-Theorie" zunehmende Aktualität, wonach die frühdistale intratubuläre Na-Konzentration im Bereich des Macula densa-Segmentes die entscheidende Aktivierung der in der Vasa afferentia befindlichen EZ herbeiführen würde (THURAU und SCHNERMANN 1965; THURAU 1966 a und b; EIGLER 1967). Ein solcher Mechanismus setzt natürlich funktionierende Nephren mit glomerulärer Filtration und erhaltenen Tubuli voraus. Auch McMANUS (1947) betont die wichtige Rolle der Macula densa in der Entstehung der epitheloidzelligen Granula.

Dagegen sprechen die enzymhistochemischen und histologischen Untersuchungen von ENDES, DÉVÉNYI und GOMBA (1963), DÉVÉNYI, SCHILL und TESSMANN (1965) und GOMBA (1966), die in Nierenautotransplantaten der Ratte ohne funktionierende Nephren und bei fehlender Macula densa unter normalen Ernährungsbedingungen zahlreiche JGA mit hoher epitheloidzelliger Granulation neben ebenfalls erheblicher Reninaktivität nachweisen konnten. Es muß betont werden, daß signifikante Beziehungen zwischen transplantiertem und anatomisch in normaler Lage befindlichem Nierengewebe hinsichtlich Reninaktivität und Granulationsindex der juxtaglomerulären Zellen (JGI) von diesen Autoren nicht gefunden werden konnten. Sie deuten ihre Ergebnisse dahingehend, daß die unterschiedliche Granulierung der EZ im transplantierten Nierengewebe möglicherweise mit der Änderung des örtlichen Blutumlaufs bzw. mit dem dort herrschenden Blutdruck im Zusammenhang stehen könnte. Auch TOBIAN, TOMBOULIAN und JANECEK (1959) weisen auf ähnliche Beziehungen hin.

Die unterschiedlichen Auffassungen hinsichtlich der Funktion des JGA schließen die Möglichkeit nicht aus, daß sowohl die Vasa afferentia mit den in ihrer Wand befindlichen EZ als Druck- (SKINNER, CUBBIN and PAGE 1964 a; BUNAG, PAGE and CUBBIN 1965) bzw. Dehnungsrezeptor (TOBIAN, JANECEK and TOMBOULIAN 1959) wie auch die Macula densa im funktionstüchtigen Nierengewebe als Chemorezeptor (THURAU 1966 a und b; EIGLER 1967) je nach Gegebenheiten einzeln oder im Zusammenspiel durch Aktivierung der EZ regulierend in den Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus eingreifen könnten.

Um dieser noch weitgehend offen stehenden und in Diskussion befindlichen Problematik näher zu kommen, soll in der vorliegenden Arbeit der Versuch zur Klärung der Fragen unternommen werden, ob

1. eine Beziehung zwischen Na-Zufuhr und JGI bzw. Aktivitätslage des JGA im funktionslosen Nierenautotransplan-

tat der Ratte zu verzeichnen ist,

2. eine positive Korrelation zwischen dem JGI der Nierenautotransplantate und der in situ belassenen funktionierenden Nieren unter Bedingungen unterschiedlicher Na-Zufuhr besteht,

3. geschlechtsspezifische Einflüsse unter diesen Versuchsbedingungen einen Anteil haben könnten.

## MATERIAL UND METHODIK

65 Albinoratten beiderlei Geschlechts (271 - 165 g) wurden in Nembutal-Nakrose i.p. (5 mg/100 g) nach medianer Laparotomie linksseitig nephrektomiert. Aus der Rinde der entfernten und dekapsulierten linken Niere wurden sofort nach der Nephrektomie vier je etwa 3 x 2 x 1 mm große Stückchen so excidiert, daß in jedem so gewonnenen Material alle Rindenanteile enthalten waren. Nach Entnahme dieser Rindenexcisate wurden im Scapulabereich des Rückens beiderseits je zwei so gewonnene Nierenrindenstückchen subcutan autotransplantiert. Die Zeitspanne zwischen Entfernung der linken Niere und Wundverschluß über den Transplantaten betrug nicht länger als 2 - 3 Min., die gesamte Narkosedauer 10 - 15 Min..

Die Tiere wurden nach dem Eingriff in drei Versuchsgruppen eingeteilt:

Gruppe I (NaCl-reich): 14 weibliche und 15 männliche Tiere erhielten vom Tag der Operation an neben Normalfutter 2 % NaCl-Lösung als Trinkwasser.

Gruppe II (Kontrolle): 9 weibliche und 8 männliche Tiere wurden unter normalen Ernährungsbedingungen bei zusätzlicher Gabe von Leitungswasser gehalten.

Gruppe III (NaCl-arm): 11 weiblichen und 8 männlichen Tieren wurde NaCl-armes "Altromin-Diätfutter" und als Flüssigkeitszufuhr entmineralisiertes Wasser verabreicht.

Die Versuchsdauer betrug in allen drei Gruppen 40 Tage. Danach wurde in Äthernarkose nach medianer Laparotomie zunächst die in situ gebliebene rechte Niere entfernt und anschließend die im Scapulabereich befindlichen Nierenautotransplantate aufgesucht und entnommen.

Die so entnommenen Bouin-fixierten, rechten, dekapsulierten und in Längsrichtung geteilten Nieren und die Transplantate wurden in Paraffin eingebettet. Aus den Transplantaten wurden 4 µ dicke Serienschnitte, aus den Nieren ebenfalls 4 µ dicke Einzelschnitte angefertigt und nach Bowie gefärbt.

Den JGI der rechten Nieren ermittelten wir nach der semiquantitativen Methode von HARTROFT und HARTROFT, wobei je Niere 300 Glomerula in Richtung Rinde zu Mark ausgezählt wurden.

Bei der Bestimmung des JGI der kleinen Nierenautotransplantate sahen wir uns wegen der geringen Zahl der in den Transplantaten auffindbaren Glomerula veranlaßt, die von HARTROFT und HARTROFT angegebene Methode zu modifizieren. Nach Anfertigung der 4 µ dicken Serienschnitte wurden in jedem Transplantat so viel Schnitte in Reihenfolge durchmustert, bis 150 Glomerula ausgezählt werden konnten. Die weitere Ermittlung des JGI erfolgte nach Angaben von HARTROFT und HARTROFT. Obwohl bei diesem modifizierten Verfahren - bedingt durch die Dicke der Serienschnitte - die gleichen Glomerula oder Gefäßpole wiederholt mitgezählt werden können, wird der so ermittelte JGI doch kaum verfälscht, da die Indexwerte auch hier immer bezogen auf 100 Glomerula ermittelt werden. Der Aussagewert der so gewonnenen JGI der Transplantate im Vergleich zu denen der Nieren ist natürlich geringer, andererseits wird aber die Sicherheit in der Beurteilung der einzelnen JGA durch die Möglichkeit der dreidimensionalen Betrachtung erhöht. Somit erscheint uns diese Methode hinreichend geeignet, um eine orientierende Aussage über das Verhalten des JGI auch in den Autotransplantaten zu erhalten.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden nur parameterfreie Methoden angewandt, da für die Verteilung des JGI keine Normalität angenommen werden kann. Für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben wurde der MANN-WHITNEY-Test verwendet. Zur Prüfung, ob eine Beziehung zwischen dem JGI in der Niere und in den Transplantaten besteht, wurde der SPEARMANsche Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Als Signifikanzniveau wurde im allgemeinen $2\alpha = 0{,}05$ gewählt.

## ERGEBNISSE

### 1. JGI der funktionstüchtigen Nieren

Nach 40-tägiger Versuchsdauer zeigte der JGI der in situ belassenen funktionstüchtigen Nieren eine signifikante gegensinnige Abhängigkeit von der NaCl-Zufuhr in den einzelnen Versuchsgruppen (Tab. 1, Abb. 1). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied zwischen weiblichen und männlichen

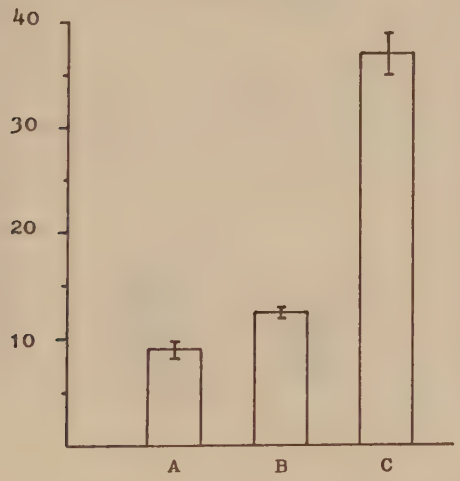


Abb. 1: JGI-Mittelwerte mit eingezeichnetem $S_{\bar{x}}$ der funktionstüchtigen rechten Nieren in den drei Versuchsgruppen. Unterschiede zwischen allen Gruppen signifikant.
A = NaCl-reich, B = Kontrolle, C = NaCl-arm.

Tieren konnte in keiner der Gruppen festgestellt werden (Abb. 2). Aus diesem Grunde wurde bei der Ermittlung der Mittelwerte der einzelnen Gruppen auf das Geschlecht der Tiere keine Rücksicht genommen.

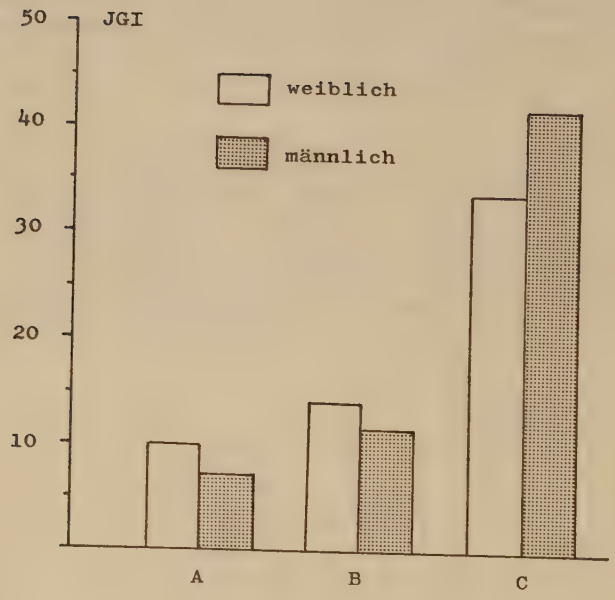


Abb. 2: JGI-Mittelwerte der rechten Nieren in den drei Versuchsgruppen nach Geschlechtern getrennt. Geschlechtsunterschiede in keiner der Gruppen signifikant.
Weiße Säule = weiblich, punktierte Säule = männlich. A = NaCl-reich, B = Kontrolle, C = NaCl-arm.

Der niedrigste JGI 8,45 ± 1,49 ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$) ist bei den NaCl-reich (Gruppe I) ernährten, der höchste JGI 37,02 ± 2,39 bei den NaCl-arm ernährten Tieren zu verzeichnen. Der JGI der Kontrollgruppe beträgt 12,61 ± 1,24. Der Unterschied der Mittelwerte zwischen den Versuchsgruppen ist signifikant. Die Ergebnisse werden in Abb. 1 durch Säulendiagramme veranschaulicht.

2. Morphologie und JGI der Nierenautotransplantate

Von den insgesamt 260 Transplantaten der drei Versuchsgruppen konnten 133 wieder aufgefunden werden. Diese waren gut sichtbar abgegrenzt und zeigten nach der Entnahme eine glatte Oberfläche bei hellbrauner Farbe und geringgradiger Grössenabnahme im Vergleich zum Zeitpunkt der Transplantation.

D a s  h i s t o l o g i s c h e  B i l d  d e r  T r a n s p l a n t a t e (Abb. 3 und 4) wird von weitgehenden, regressiven Veränderungen beherrscht. Bei unterschiedlicher, vom Rande her erfolgter Vaskularisation werden arterielle Gefäßanschlüsse auch zu den Interlobulararterien gefunden. Somit sind die noch erhaltenen, d.h. nicht völlig hyalin verödeten G l o m e r u l a vorwiegend gruppenweise und häufiger in der Peripherie der Transplantate angeordnet und lassen oft deutliche Vasa afferentia mit unterschiedlich granulierten EZ erkennen. EZ mit hohem Granulationsgrad bei deutlicher Hypertrophie und Hyperplasie finden sich nicht nur am Gefäßpol der Glomerula mit durchbluteten Kapillarschlingen (Abb. 5), sondern gleichermaßen auch bei Glomerula, die teils oder völlig obliteriert sind, aber noch glomeruläre Zellen in unterschiedlicher Zahl aufweisen (Abb. 6 und 7). Aus diesem Grunde haben wir bei der Auszählung neben den deutlich erkennbaren Gefäßpolen alle Glomerula berücksichtigt, die entweder eine Kapillardurchblutung der Schlingen oder -

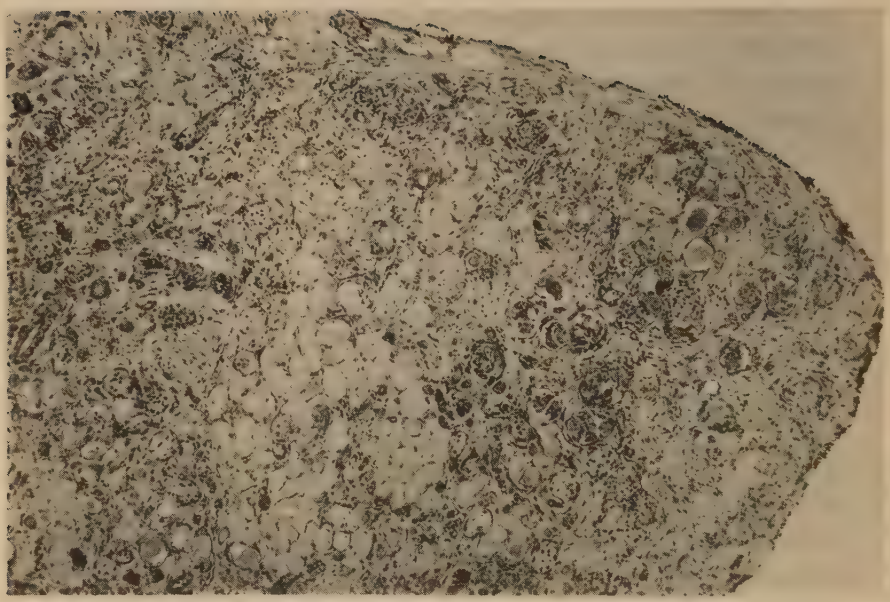

Abb. 3: Übersichtsbild eines 40-tägigen Autotransplantates mit weitgehenden regressiven Veränderungen und einzelnen gruppenförmig erhaltenen Glomerula. Versuchsgruppe II (Kontrolle), Nr. 38. Goldner-Trichrom-Färbung. Vergrößerung 56-fach.

wenn auch obliteriert - glomeruläre Zellkerne erkennen lassen. Die Zahl der nach diesen Gesichtspunkten berücksichtigten Glomerula in einer Schnittebene der einzelnen Transplantate läßt sich aus Tab. 3 - 8 ablesen. Es zeigt sich dabei, bedingt durch die unterschiedliche Gefäßversorgung

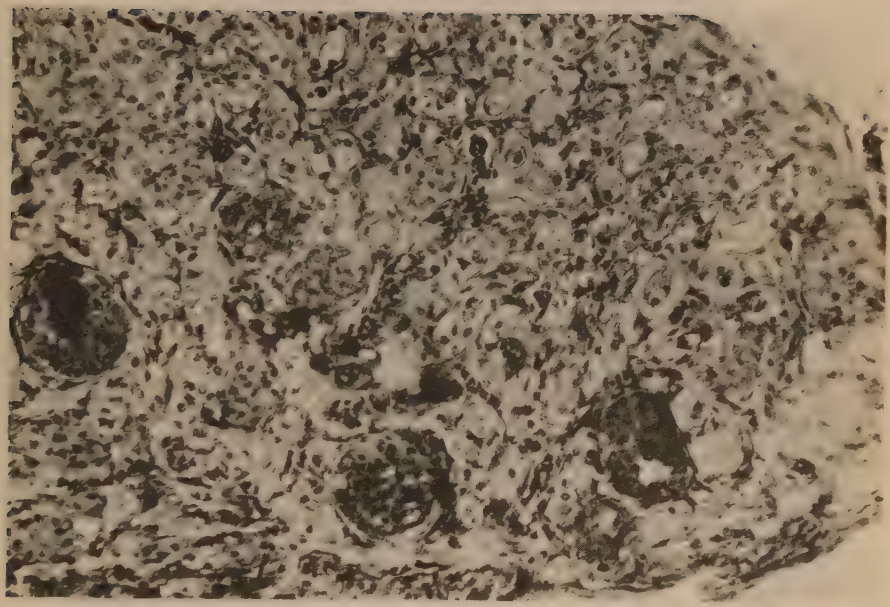

Abb. 4: Harnkanälchen mit teils kernhaltigen entdifferenzierten niedrigen Epithelien in einem 40-tägigen Autotransplantat. Versuchsgruppe III (NaCl-arm), Nr. 52. Goldner-Trichrom-Färbung. Vergrößerung 220-fach.

und Größe der Schnittfläche, eine ziemlich hohe zahlenmässige Streuung, wobei die höchste Zahl bei 75,0/Schnitt, die niedrigste bei 2,9/Schnitt liegt.

Die T u b u l i zeigen in sämtlichen Transplantaten

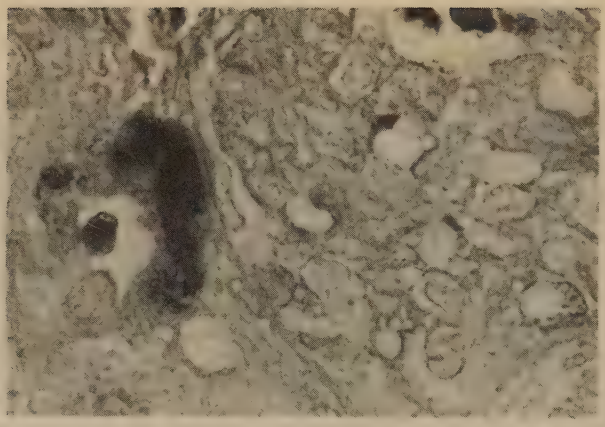

Abb. 5: Quergetroffene Vasa afferentia am Gefäßpol eines teils durchbluteten Glomerulum in einem 40-tägigen Autotransplantat. In der Gefäßwand stark granuliertes Cytoplasma der hypertrophierten EZ. Versuchsgruppe III (NaCl-arm), Nr. 49. Bowie-Färbung. Vergrößerung 1125-fach.

weitgehend die Folgen der Nekrose mit hyaliner Verödung. Nur in einzelnen kleinen Bezirken einiger Transplantate sind Harnkanälchen mit kernhaltigen, entdifferenzierten, niedrigen Epithelien anzutreffen, die in ihren Lumina hier und dort homogen kolloidartiges Material enthalten (Abb. 3 und 4). Ihre Einordnung zu verschiedenen Tubulussegmenten ist nicht möglich. Typische Macula densa-Segmente sind in keiner der Transplantate als solche zu identifizieren.

Aufgrund des histologischen Bildes läßt sich daher feststellen, daß die Transplantate bei unseren Untersuchungen keine funktionstüchtige Nephroneinheiten enthalten können.

Unser Hauptinteresse richtete sich auf das Verhalten des J G I der Autotransplantate mit

der Fragestellung, ob auch hier, wie bei den funktionstüchtigen Nieren, eine Abhängigkeit von der NaCl-Zufuhr besteht.

Im Gegensatz zu den funktionstüchtigen Nieren konnte bei den Transplantaten in den Gruppen II (Kontrolle) und III (NaCl-arm) ein deutlicher geschlechtsspezifischer Unter-

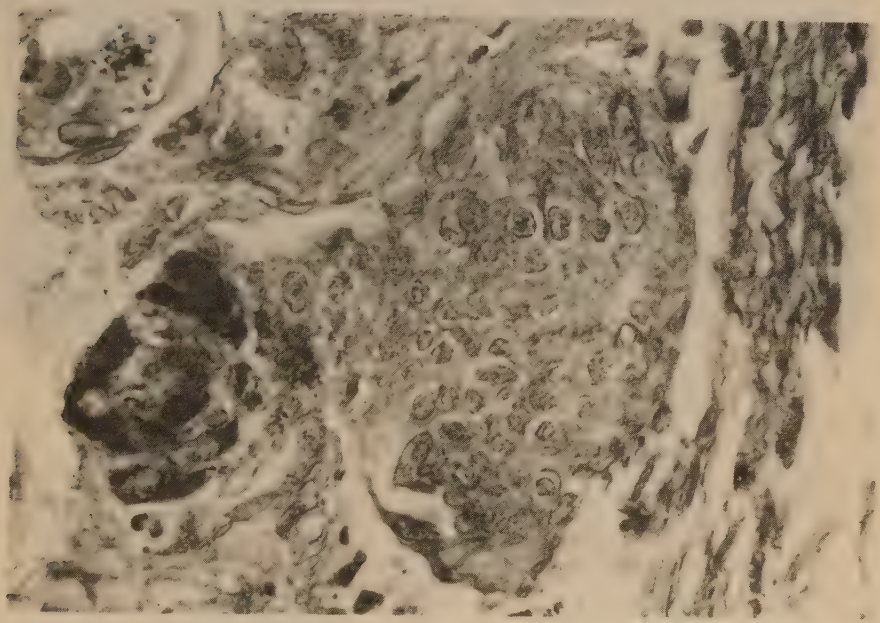

Abb. 6: Hochgradige Granulation der deutlich hypertrophierten und hyperplastischen EZ des juxtaglomerulären Apparates eines obliterierten Glomerulum bei noch erkennbaren glomerulären Zellen in einem 40-tägigen Autotransplantat. Versuchsgruppe III (NaCl-arm), Nr. 54. Bowie-Färbung. Vergrößerung 750-fach.

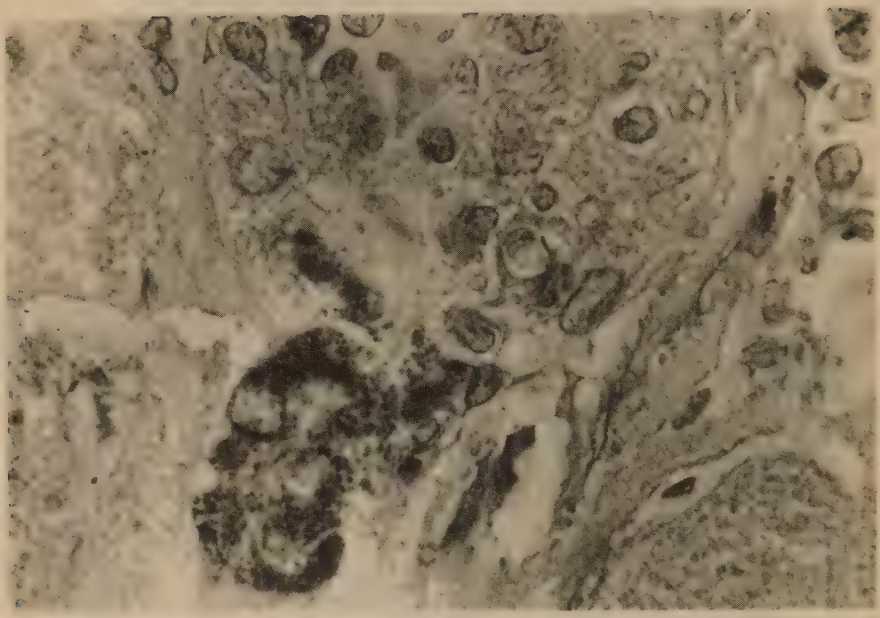

Abb. 7: Hochgradige Granulation der in der Vasa afferentia gelegenen stark hypertrophierten EZ in einem 40-tägigen Autotransplantat. Deutliche cytoplasmatische Granula auch in den gefäßpolnahe gelegenen intraglomerulären Zellen (Mesangiumzellen?). Versuchsgruppe II (Kontrolle), Nr. 33. Bowie-Färbung. Vergrößerung 1400-fach.

schied hinsichtlich der JGI festgestellt werden (Tab. 2). Der JGI liegt bei den weiblichen Tieren dieser beiden Gruppen signifikant höher als der der männlichen Tiere (Abb. 8):

JGI: Gruppe II weibl. 13,86 ± 2,09, männl. 5,09 ± 0,89
Gruppe III weibl. 19,83 ± 2,74, männl. 6,88 ± 1,60

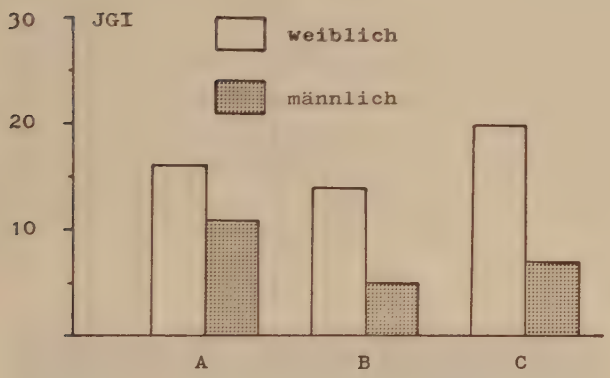


Abb. 8: JGI-Mittelwerte der Autotransplantate in den drei Versuchsgruppen nach Geschlechtern getrennt. Geschlechtsunterschiede in Gruppe B und C signifikant.
Weiße Säule = weiblich, punktierte Säule = männlich. A = NaCl-reich, B = Kontrolle, C = NaCl-arm.

Aus diesem Grunde untersuchten wir das Verhalten des JGI bei den Transplantaten getrennt nach Geschlechtern.

Wie schon das histologische Bild der Transplantate vor der Ermittlung des JGI vermuten ließ, läßt sich hier im Gegensatz zu den funktionstüchtigen Nieren im Verhalten des JGI in keiner der Versuchsgruppen eine NaCl-Abhängigkeit erkennen. Der Unterschied der Mittelwerte zwischen den verschie-

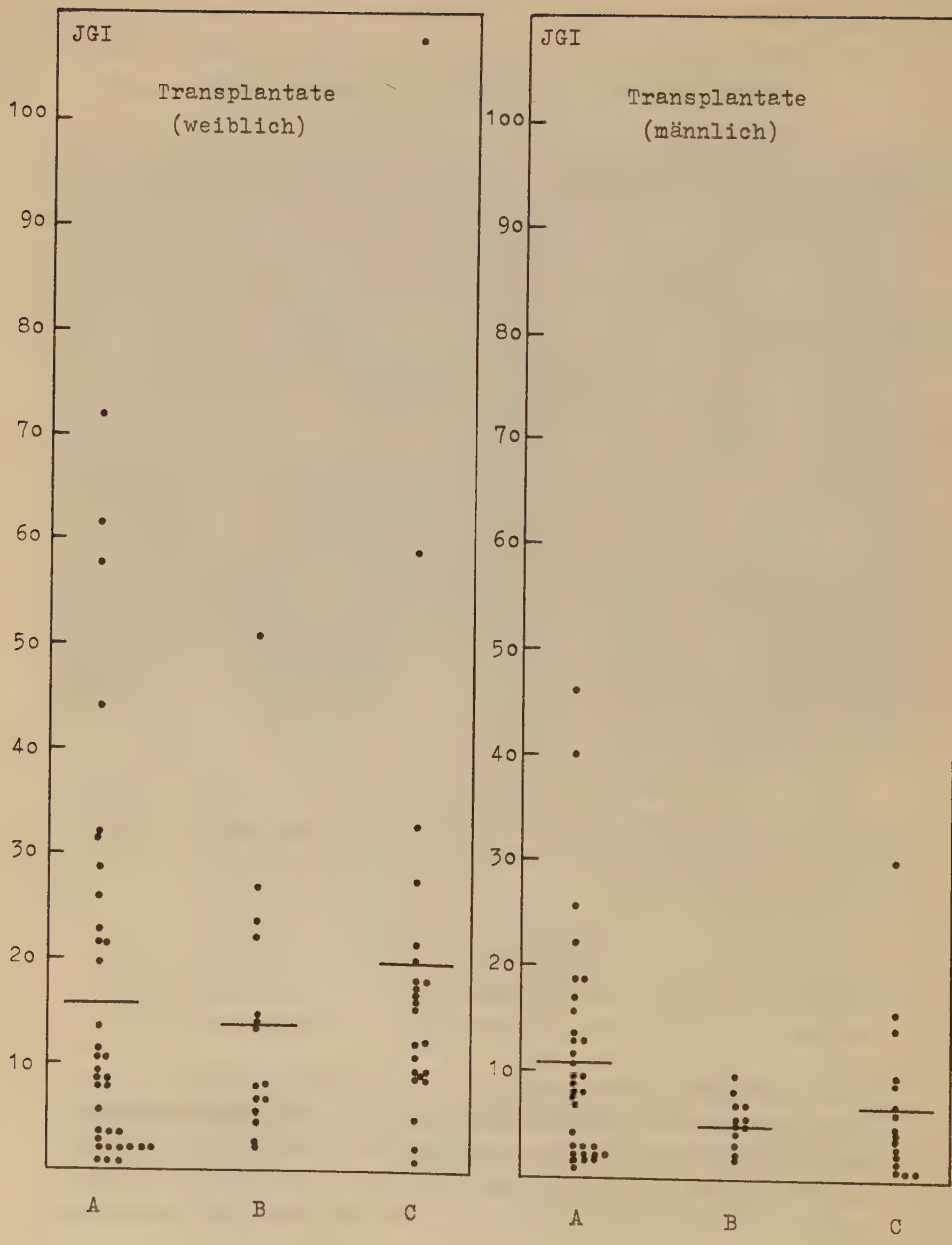


Abb. 9: JGI-Einzelwerte nach Geschlechtern getrennt in den drei Versuchsgruppen mit eingezeichneten Mittelwerten. Geringste Streuung in den Kontrollgruppen B. A = NaCl-reich, B = Kontrolle, C = NaCl-arm.

denen Versuchsgruppen ist weder bei den weiblichen noch bei den männlichen Tieren signifikant (Tab. 2). Bemerkenswert ist nur, daß die Streuung der Einzelwerte bei beiden Geschlechtern in der Kontrollgruppe deutlich am niedrigsten ist (Abb. 9 a und b), also bei den Tiergruppen, die unter normalen Bedingungen ernährt wurden.

JGA mit höchstem JGI konnten in allen Versuchsgruppen gefunden werden (Tab. 3 - 8), nicht nur bei Glomerula, die eine Durchblutung ihrer Kapillarschlingen erkennen lassen (Abb. 5), sondern auch bei völlig obliterierten Glomerula, jedoch mit noch erkennbaren glomerulären Zellen (Abb. 6, 7 und 10). Wie die Abbildungen auch zeigen, geht der hohe Granulationsgrad mit einer deutlichen Hyperplasie der auch

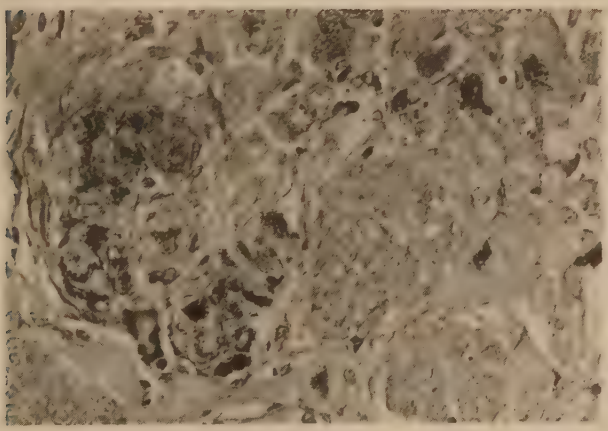

Abb. 10: Hoher Granulationsgrad, Hypertrophie und Hyperplasie des JGA bei geschlängelt verlaufender Vasa afferentia in einem 40-tägigen Autotransplantat. Glomerula obliteriert. Versuchsgruppe II (Kontrolle), Nr. 38. Bowie-Färbung. Vergrößerung 375-fach.

geschwollen EZ einher. Wie schon andere Autoren (BARAJAS and LATTA 1963 und DUNIHUE and BOLDOSSER 1963) bei funktionstüchtigen Nieren beschrieben haben, konnten wir auch in den Transplantaten cytoplasmatische Granula innerhalb einzelner Glomerula bei völliger Obliteration beobachten (Abb. 7).

Um den Aussagewert unserer Ergebnisse zu erhärten, überprüften wir die Nieren und Autotransplantate hinsichtlich der JGI-Werte auch auf eine mögliche Korrelation. Es zeigte sich dabei, daß eine positive Korrelation zwischen den JGI-Werten der Nieren und denen der Transplantate in keiner der Versuchsgruppen gegeben ist.

Sämtliche Einzelwerte der Versuchsergebnisse, wie auch die Gewichtsschwankungen der Tiere, sind aus Tab. 3 - 8 abzulesen.

## DISKUSSION

Vor der Beantwortung der von uns gestellten Frage, ob unterschiedliche Na-Zufuhr auch im funktionslosen Nierengewebe ähnliche gesetzmäßige Änderungen des JGA zu bewirken vermag wie in einer in normaler Lage befindlichen, funktionstüchtigen Niere, war die Ermittlung des JGI der in situ belassenen rechten Niere in den drei Versuchsgruppen wichtig. Dabei ergab sich auch bei unseren Untersuchungen die bekannte, von HARTROFT und HARTROFT (1953) erstmals beschriebene umgekehrte Proportionalität zwischen Na-Zufuhr und JGI mit signifikantem Unterschied zwischen allen drei Versuchsgruppen.

Dagegen zeigen die JGA der Autotransplantate eine scheinbar vollkommene Unbeeinflußbarkeit von der Na-Zufuhr. Autotransplantate von demselben Tier weisen in allen drei Versuchsgruppen häufig sehr unterschiedliche JGI-Werte auf: In der Gruppe III (NaCl-arm) konnten z.B. bei dem Versuchstier Nr. 54 zwei Transplantate wieder aufgefunden werden mit den Indexwerten 107,34 und 16,00, wobei der JGI der funktionstüchtigen rechten Niere desselben Tieres 45,34 beträgt (Tab. 7).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den JGI-Mittelwerten der drei Versuchsgruppen konnte bei den Transplantaten - im Gegensatz zu den rechten Nieren - nicht festgestellt werden. Auch der SPEARMANsche Korrelationstest ergab in keiner der Versuchsgruppen eine positive Korrelation zwischen JGI der funktionstüchtigen Nieren und den Transplantaten.

Diese Ergebnisse widerlegen zunächst die Ansicht von McMANUS

(1947), wonach die Granula-Entstehung im JGA der Niere funktionstüchtige Nephren voraussetzt, und bestätigen die Ergebnisse von ENDES, DÉVÉNYI und GOMBA (1963), DÉVÉNYI, SCHILL und TESSMANN (1965) und GOMBA (1966), die ebenfalls in funktionslosen Autotransplantaten der Ratte, jedoch unter normalen Ernährungsbedingungen, JGA mit auch hohem JGI beobachten konnten. ENDES, DÉVÉNYI und GOMBA (1963) fanden bei normal ernährten Ratten zwischen JGI-Wert des Nierengewebes in situ und im Transplantat auch keinen gesetzmässigen Zusammenhang.

Eine Erklärung für unsere Ergebnisse sehen wir in der sehr unterschiedlichen Vaskularisation der einzelnen Transplantate und dem dadurch bedingten unterschiedlichen örtlichen Blutumlauf. Es ist möglich, daß bei den Transplantaten diese örtlich sehr unterschiedliche Gewebsdurchblutung vor allen anderen tubulusunabhängigen Faktoren die dominierende Rolle spielt. Es wäre andererseits denkbar, daß auch eine Na-bedingte Änderung des Systemblutdruckes oder des Blutvolumens (MEYER und MITTMEYER 1967) in den Transplantaten ohne tubuläre Funktion die Aktivitätslage des JGA beeinflussen kann, und daß diese mögliche indirekte tubulusunabhängige spezifische Na-Wirkung bei der Granulaentstehung der EZ von den oben genannten örtlichen, durch die unterschiedliche Gewebsdurchblutung bedingten, Na-unabhängigen Faktoren überlagert wird und nur dort zur Wirkung kommen kann, wo die örtliche Gewebsdurchblutung zufällig der einer in normaler Lage befindlichen und normal durchbluteten Niere entspricht. Für diese Annahme könnte auch die Tatsache sprechen, daß bei unseren Untersuchungen die Streuung der Einzelwerte sowohl bei den Transplantaten, wie auch bei den funktionstüchtigen rechten Nieren, in den beiden Kontrollgruppen deutlich am geringsten ist, also bei den Tieren, die ohne Veränderung der Na-Zufuhr mit Normalfutter ernährt wurden (Abb. 9 a und b, Tab. 1 und 2), ein aus der

experimentellen Biologie nicht unbekanntes Phänomen.

Diese zunächst auf der sog. Druck- bzw. Dehnungsrezeptor-Theorie beruhende Deutung unserer Ergebnisse schließt natürlich die von THURAU und SCHNERMANN (1965) aufgestellte Hypothese nicht aus, wonach in einer funktionstüchtigen Niere zwischen dem Macula densa-Segment und der efferenten Arteriole ein intrarenaler Rückkoppelungsmechanismus besteht, der in Abhängigkeit von der jeweiligen frühdistalen tubulären Na-Konzentration durch Aktivierung des zum Einzelnephron gehörenden JGA zur präglomerulären Vasoconstriction und somit zur Änderung des Glomerulumfiltrats führt. - Es soll aber betont werden, daß unsere Ergebnisse nicht dahingehend gedeutet werden dürfen, daß eine Na-spezifische Wirkung auf den JGA nur bei erhaltenem Macula densa-Segment möglich ist.

Unsere Versuchsergebnisse lassen vielmehr die Annahme zu, daß in einer funktionstüchtigen Niere eine Na-spezifische Aktivierung des JGA sowohl indirekt durch Na-bedingte Änderung des System-Blutdruckes und des Gesamt-Blutvolumens, wie auch lokal direkt über den THURAUschen tubulären Rückkoppelungsmechanismus möglich ist. So gesehen könnten beide Reglermechanismen, sowohl der auf der Druckrezeptor-Theorie beruhende Mechanismus wie auch der Macula densa-Mechanismus, einzeln oder gemeinsam im Renin-Angiotensin-System an der Aufrechterhaltung der Homoiostase und Steuerung des Natriumhaushaltes beteiligt sein.

Ein von BROWN, DAVIES, LEVER und ROBERTSON (1964) beobachteter, möglicherweise vom Menstruationszyklus abhängiger, geschlechtsspezifischer Unterschied der Plasma-Renin-Aktivität beim Menschen konnte von uns bei Ratten hinsichtlich des JGI in den funktionstüchtigen, in situ belassenen, rechten Nieren in keiner Gruppe festgestellt werden. Bei den Transplantaten liegt dagegen der JGI-Wert der weiblichen

Tiere in den Versuchsgruppen II (Kontrolle) und III (NaCl-arm) signifikant höher (Tab. 2, Abb. 8) als der JGI der männlichen Tiere derselben Gruppe. Eine Erklärung für dieses bei unseren Untersuchungen als Nebenbefund gefundenes Phänomen wäre erst nach weiteren ausgedehnten experimentellen Untersuchungen möglich, da die uns aus der Literatur bekannten, diese Frage betreffenden Ergebnisse noch zu spärlich und schwer zu deuten sind (BROWN, DAVIES, LEVER and ROBERTSON 1964; BING, ESKILDSEN, FAARUP and FREDERIKSEN 1967).

## ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt 65 Albinoratten beiderlei Geschlechts wurden linksseitig nephrektomiert und aus den entfernten linken Nieren je 4 Nierenstückchen in das subcutane Gewebe beiderseits im Scapulabereich autotransplantiert. Die in drei Versuchsgruppen eingeteilten Tiere erhielten entweder eine NaCl-reiche oder NaCl-arme Diät; die dritte Gruppe diente als Kontrollgruppe.

Nach 40-tägiger Versuchsdauer wurden die juxtaglomerulären Indexwerte der in der normalen Lage belassenen funktionstüchtigen rechten Nieren und auch die der Transplantate ohne erhaltene Nephroneinheiten ermittelt.

Die Indexwerte der juxtaglomerulären Granulation zeigten bei den funktionstüchtigen rechten Nieren eine signifikante gegensinnige Beziehung zu der Höhe der Natriumzufuhr.

Dagegen konnte eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Na-Zufuhr und juxtaglomerulärem Granulationsindex bei den funktionslosen Autotransplantaten in keiner der Versuchsgruppen festgestellt werden.

Juxtaglomeruläre Apparate mit hoher epitheloidzelliger Granulation fanden sich in sämtlichen Versuchsgruppen der Autotransplantate auch am Gefäßpol völlig obliterierter Glomerula.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen deuten wir dahingehend,daß beim Ausfall der tubulären Nierenfunktion eine mögliche indirekte Natrium-spezifische Wirkung auf den juxtaglomerulären Apparat durch Änderung des Systemblut-

druckes oder des Blutvolumens von dem Einfluß der örtlich sehr unterschiedlichen Gewebsdurchblutung in den Transplantaten überlagert wird.

Unsere Ergebnisse lassen sich sowohl mit der sog. Druck- oder Dehnungsrezeptor-Theorie, wie auch mit der THURAUschen Macula densa-Theorie in Einklang bringen.

In der Kontrollgruppe und bei den Na-arm ernährten Tieren zeigten sich in den Transplantaten - im Gegensatz zu den funktionstüchtigen Nieren - bei den weiblichen Tieren signifikant höhere Indexwerte als bei den männlichen Tieren. Ob diese Unterschiede auf echte, geschlechtsspezifische Einflüsse zurückzuführen sind, läßt sich aus unseren Befunden nicht ermitteln.

| Niere | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NaCl-reich | | | Kontrolle | | NaCl-arm | |
| | weibl. | männl. | weibl. | männl. | weibl. | männl. |
| n | 14 | 15 | 9 | 8 | 11 | 8 |
| $\bar{x}$ | 9,86 | 7,14 | 13,56 | 11,55 | 33,55 | 41,66 |
| $s^2$ | 51,30 | 38,10 | 20,20 | 23,53 | 330,59 | 234,88 |
| s | 7,16 | 6,17 | 4,49 | 4,85 | 18,18 | 15,33 |
| $s_{\bar{x}}$ | 1,91 | 1,59 | 1,50 | 1,72 | 5,48 | 5,41 |
| | nicht signifikant | | nicht signifikant | | nicht signifikant | |
| | weibl.+ männl. | | weibl.+ männl. | | weibl.+ männl. | |
| n | 29 | | 17 | | 19 | |
| $\bar{x}$ | 8,45 | | 12,61 | | 37,02 | |
| $s^2$ | 44,79 | | 21,47 | | 292,84 | |
| s | 6,69 | | 4,63 | | 17,12 | |
| $s_{\bar{x}}$ | 1,24 | | 1,12 | | 3,93 | |
| | signifikant | | | signifikant | | |

Tab. 1: Vergleichende Zusammenstellung der JGI-Mittelwerte ($\bar{x}$) der rechten funktionstüchtigen Nieren in den drei Versuchsgruppen. Die Klammern verdeutlichen die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

| Transplantat | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | NaCl-reich | | Kontrolle | | NaCl-arm | |
| | weibl. | männl. | weibl. | männl. | weibl. | männl. |
| n | 35 | 32 | 15 | 12 | 23 | 16 |
| $\bar{x}$ | 15,95 | 10,80 | 13,86 | 5,09 | 19,83 | 6,88 |
| $s^2$ | 340,23 | 116,13 | 170,14 | 5,56 | 506,68 | 58,70 |
| s | 18,45 | 10,78 | 13,04 | 2,36 | 22,51 | 7,66 |
| $s_{\bar{x}}$ | 3,12 | 1,91 | 3,37 | 0,68 | 4,69 | 1,92 |

nicht signifikant | schwach signifikant | schwach signifikant

nicht signifikant | nicht signifikant

nicht signifikant | nicht signifikant

Tab. 2: Vergleichende Zusammenstellung der JGI-Mittelwerte ($\bar{x}$) der Autotransplantate in den drei Versuchsgruppen. Die Klammern verdeutlichen die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

NaCl - reich (weiblich)

| Nr. | Anf. Gew. | End- Gew. | Gew. Diff. | Niere JGI | Transplantat JGI | Gl/Schn. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 179 | 170 | - 9 | 7,67 | 2,00 | 21,4 |
| | | | | | 21,34 | 25,0 |
| 2 | 180 | 112 | -68 | 26,34 | 8,67 | 25,0 |
| 3 | 187 | 152 | -35 | 19,34 | 11,34 | 15,0 |
| | | | | | 8,00 | 15,0 |
| | | | | | 3,34 | 15,0 |
| | | | | | 0,67 | 16,7 |
| 4 | 179 | 136 | -43 | 10,67 | 19,34 | 18,8 |
| 5 | 173 | 155 | -18 | 11,34 | 2,00 | 18,8 |
| | | | | | 8,00 | 30,0 |
| | | | | | 2,00 | 7,1 |
| 6 | 186 | 125 | -61 | 17,67 | 2,67 | 18,8 |
| | | | | | 5,34 | 25,0 |
| | | | | | 44,00 | 10,7 |
| 7 | 183 | 125 | -58 | 0,34 | 26,00 | 15,0 |
| | | | | | 28,67 | 13,6 |
| | | | | | 3,34 | 21,4 |
| 8 | 200 | 173 | -27 | 5,34 | 57,34 | 13,6 |
| | | | | | 10,67 | 5,8 |
| | | | | | 32,00 | 8,8 |
| | | | | | 9,34 | 13,6 |
| 9 | 174 | 170 | - 4 | 3,00 | 72,00 | 18,8 |
| | | | | | 61,34 | 25,0 |
| | | | | | 13,34 | 37,5 |
| 10 | 184 | 172 | -12 | 10,67 | 2,00 | 6,3 |
| | | | | | 22,67 | 8,8 |
| 11 | 186 | 174 | -12 | 3,34 | 3,34 | 25,0 |
| | | | | | 2,00 | 50,0 |
| 12 | 180 | 172 | - 8 | 4,34 | 8,67 | 16,6 |
| | | | | | 31,34 | 16,6 |
| 13 | 177 | 175 | - 2 | 10,34 | 2,00 | 18,8 |
| | | | | | 0,67 | 25,0 |
| | | | | | 0,67 | 37,5 |
| 14 | 191 | 180 | -11 | 7,67 | 21,34 | 13,6 |
| | | | | | 10,67 | 15,0 |

Tab. 3: Einzelwerte der Versuchsgruppe I (NaCl-reich), weibliche Tiere.

NaCl - reich (männlich)

| Nr. | Anf. Gew. | End- Gew. | Gew. Diff. | Niere JGI | Transplantat JGI | Gl/Schn. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 235 | 191 | -44 | 4,67 | 10,67 | 13,6 |
| | | | | | 2,67 | 50,0 |
| 16 | 239 | 149 | -90 | 2,00 | 46,00 | 37,5 |
| 17 | 252 | 168 | -84 | 8,00 | 1,34 | 15,0 |
| | | | | | 2,00 | 21,4 |
| 18 | 240 | 212 | -28 | 8,00 | 0,67 | 25,0 |
| | | | | | 9,34 | 25,0 |
| 19 | 237 | 166 | -71 | 2,67 | 12,67 | 25,0 |
| | | | | | 2,67 | 21,4 |
| 20 | 235 | 188 | -47 | 1,67 | 18,67 | 50,0 |
| 21 | 242 | 251 | + 9 | 10,34 | 4,00 | 8,8 |
| | | | | | 13,34 | 25,0 |
| 22 | 222 | 218 | - 4 | 14,00 | 2,00 | 75,0 |
| | | | | | 2,00 | 50,0 |
| 23 | 271 | 252 | -19 | 7,00 | 8,00 | 10,0 |
| | | | | | 1,34 | 16,7 |
| 24 | 238 | 216 | -22 | 0,34 | 7,34 | 13,6 |
| | | | | | 9,34 | 18,8 |
| 25 | 271 | 227 | -44 | 5,34 | 1,34 | 11,5 |
| | | | | | 15,34 | 25,0 |
| | | | | | 11,34 | 10,0 |
| 26 | 252 | 215 | -37 | 10,34 | 22,00 | 15,0 |
| | | | | | 2,67 | 11,5 |
| 27 | 261 | 237 | -24 | 5,67 | 6,67 | 37,5 |
| | | | | | 8,67 | 30,0 |
| | | | | | 2,00 | 16,6 |
| 28 | 230 | 212 | -18 | 2,34 | 18,67 | 25,0 |
| | | | | | 40,00 | 37,5 |
| | | | | | 16,67 | 50,0 |
| 29 | 216 | 205 | -11 | 24,67 | 8,00 | 9,4 |
| | | | | | 25,34 | 30,0 |
| | | | | | 12,67 | 5,6 |

Tab. 4: Einzelwerte der Versuchsgruppe I (NaCl-reich), männliche Tiere.

Kontrolle (weiblich)

| Nr. | Anf. Gew. | End- Gew. | Gew. Diff. | Niere JGI | Transplantat JGI | Transplantat Gl/Schn. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30 | 180 | 186 | + 6 | 17,34 | 2,67 | 25,0 |
| 31 | 180 | 182 | + 2 | 13,34 | 22,00 | 6,8 |
| | | | | | 8,00 | 12,5 |
| 32 | 185 | 199 | +14 | 12,67 | 6,67 | 16,6 |
| | | | | | 6,67 | 13,6 |
| 33 | 173 | 185 | +12 | 12,00 | 5,34 | 16,6 |
| | | | | | 26,00 | 12,5 |
| 34 | 176 | 195 | +19 | 9,34 | 4,50 | 10,0 |
| 35 | 170 | 183 | +13 | 12,67 | 4,67 | 8,8 |
| | | | | | 2,00 | 10,0 |
| 36 | 178 | 186 | + 8 | 9,00 | 50,67 | 12,5 |
| 37 | 176 | 174 | - 2 | 23,67 | 14,67 | 12,5 |
| | | | | | 13,34 | 18,8 |
| 38 | 180 | 186 | + 6 | 12,00 | 26,67 | 16,6 |
| | | | | | 14,00 | 37,5 |

Tab. 5: Einzelwerte der Versuchsgruppe II (Kontrolle), weibliche Tiere.

Kontrolle (männlich)

| Nr. | Anf. Gew. | End- Gew. | Gew. Diff. | Niere JGI | Transplantat JGI | Gl/Schn. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 39 | 216 | 280 | +64 | 15,34 | 5,34<br>6,67 | 25,0<br>10,0 |
| 40 | 224 | 306 | +82 | 14,67 | 4,00<br>4,67 | 16,6<br>8,3 |
| 41 | 200 | 273 | +73 | 6,67 | 3,00 | 7,9 |
| 42 | 212 | 298 | +86 | 12,67 | 1,34<br>8,00 | 13,6<br>21,4 |
| 43 | 221 | 276 | +55 | 11,34 | 6,67 | 7,9 |
| 44 | 216 | 298 | +82 | 10,67 | 5,34 | 15,0 |
| 45 | 214 | 265 | +51 | 18,00 | 2,00<br>4,67 | 15,0<br>21,4 |
| 46 | 207 | 290 | +83 | 3,00 | 9,34 | 16,6 |

Tab. 6: Einzelwerte der Versuchsgruppe II (Kontrolle), männliche Tiere.

NaCl - arm (weiblich)

| Nr. | Anf. Gew. | End-Gew. | Gew. Diff. | Niere JGI | Transplantat JGI | Gl/Schn. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 47 | 175 | 200 | +25 | 29,00 | 12,00 | 8,3 |
| | | | | | 27,34 | 5,5 |
| 48 | 180 | 192 | +12 | 16,67 | 17,34 | 12,5 |
| | | | | | 12,16 | 9,3 |
| 49 | 167 | 169 | + 2 | 16,34 | 15,34 | 15,0 |
| | | | | | 18,00 | 21,4 |
| 50 | 169 | 159 | -10 | 17,34 | 20,00 | 4,8 |
| | | | | | 16,67 | 10,0 |
| | | | | | 18,00 | 11,5 |
| 51 | 183 | 202 | +19 | 25,34 | 4,88 | 2,9 |
| | | | | | 32,67 | 25,0 |
| 52 | 165 | 185 | +20 | 16,00 | 8,67 | 16,7 |
| 53 | 177 | 183 | + 6 | 32,00 | 0,67 | 16,6 |
| | | | | | 8,67 | 13,6 |
| | | | | | 10,67 | 8,8 |
| 54 | 184 | 187 | + 3 | 45,34 | 107,34 | 5,5 |
| | | | | | 16,00 | 18,8 |
| 55 | 182 | 189 | + 7 | 57,67 | 21,34 | 21,4 |
| | | | | | 9,34 | 21,4 |
| 56 | 176 | 152 | -24 | 46,00 | 2,00 | 13,0 |
| | | | | | 9,00 | 15,0 |
| 57 | 179 | 179 | --- | 68,34 | 9,34 | 25,0 |
| | | | | | 58,67 | 15,0 |

Tab. 7: Einzelwerte der Versuchsgruppe III (NaCl-arm), weibliche Tiere.

NaCl - arm (männlich)

| Nr. | Anf. Gew. | End- Gew. | Gew. Diff. | Niere JGI | Transplantat JGI | Gl/Schn. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 58 | 224 | 286 | +62 | 35,00 | 0,67 | 15,0 |
| | | | | | 2,67 | 13,6 |
| 59 | 225 | 293 | +68 | 60,67 | 3,34 | 21,4 |
| | | | | | 2,00 | 8,3 |
| | | | | | 6,67 | 6,8 |
| 60 | 208 | 282 | +74 | 53,67 | 0,67 | 16,6 |
| | | | | | 0,67 | 7,9 |
| 61 | 198 | 279 | +81 | 52,00 | 30,00 | 10,0 |
| | | | | | 15,34 | 30,0 |
| | | | | | 14,00 | 11,5 |
| 62 | 205 | 275 | +70 | 16,00 | 9,34 | 37,5 |
| 63 | 242 | 285 | +43 | 43,67 | 4,00 | 13,6 |
| 64 | 215 | 293 | +78 | 47,67 | 1,34 | 7,1 |
| | | | | | 8,67 | 8,8 |
| 65 | 256 | 320 | +64 | 24,67 | 6,00 | 6,8 |
| | | | | | 4,67 | 7,9 |

Tab. 8: Einzelwerte der Versuchsgruppe III (NaCl-arm), männliche Tiere.

## LITERATURVERZEICHNIS

BARAJAS, L. and H. LATTA: The juxtaglomerular apparatus in adrenalectomized rats. Lab. Invest. 12, 1046 - 1059 (1963)

BING, J., P.C. ESKILDSEN, P. FAARUP and O. FREDERIKSEN: Location of renin in kidneys and extrarenal tissues. Circulation Res. 21, Suppl. Nr. II, p. 3 (1967)

BOHLE, A.: Kritischer Beitrag zur Morphologie einer endokrinen Nierenfunktion und deren Bedeutung für den Hochdruck. Arch. f. Kreislaufforsch. 20, 193 (1954)

BOHLE, A., KOHLER, M. und BUROW, H.: Experimentelle Untersuchungen zur "Endokrinen Niere" (Selye). Virch. Arch. 323, 1, (1953)

BROWN, J.J., D.L. DAVIES, A.F. LEVER and J.J.S. ROBERTSON: Variations in plasma renin during the menstrual cycle. Brit. med. J. p. 1114, 1964 II.

BROWN, J.J., DL. DAVIES, A.F. LEVER and J.J.S. ROBERTSON: Influence of sodium deprivation and loading on the plasma-renin in man. J. Physiol. (Lond.) 173, 408 (1965)

BUCHER, O., B. RIEDEL und A. ERKOÇAK: Die epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Meerschweinchenniere vor und nach bilateraler Adrenalektomie. 61. Verh. d. Anat. Ges. in Basel (1966). Anat. Anz. Erg.-H. 120, 243-249 (1967)

BUNAG, R.D., I.H. PAGE and J.W. McCUBBIN: Neurogenic stimulation of renin release. Pharmacologist 7, 152 (1965)

CAIN, H. und B. KRAUS: Struktur und Funktion des juxtaglomerulären Apparates der Niere unter geordneten Bedingungen. Dtsch. Med. Wschr. 94, 2173 - 2180 (1969)

CHANDRA, S., J. CASTLEMAN HUBBARD, F.R. SKELTON, L.L. BERNARDIS and S. KAMURA: Genesis of juxtaglomerular cell granules. A physiologic, light and electron microscopic study concerning experimental hypertension. Lab. Invest. 14, 1834 - 1847 (1965)

DEMOPOULOS, H., G. KALEY and B.W. ZWEIFACH: Response of granular juxtaglomerular cells and tissue mastcells in various experimental states. Circulation Res. 9, 845 (1961)

DÉVÉNYI, I., H. SCHILL and D. TESSMANN: Enzymhistochemische und histologische Untersuchungen am Nierenautotransplantat der Ratte zur Frage der Abhängigkeit der Aktivität des juxtaglomerulären Apparates von der Nierenfunktion. Virch. Arch. path. Anat. 338, 315 - 318 (1965)

DUNIHUE, F.W.: The effect of bilateral adrenalectomy on the juxtaglomerular apparatus. Anat. Record 96, 536 (1946)

DUNIHUE, F.W.: The effect of insufficiency and of desoxycorticosterone acetate on the juxtaglomerular apparatus. Anat. Rec. 103, 442 (1949)

DUNIHUE, F.W. and W.G. BOLDOSSER: Observations on the similarity of mesangial to juxtaglomerular cells. Lab. Invest. 12, 1228 - 1240 (1963)

EDELMAN, R. and P.M. HARTROFT: Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of fluorescent antibody technique. Circulat. Res. 9, 1069 (1961)

EIGLER, F.W.: Regulierung von Glomerulumfiltrat und arteriellem Blutdruck durch den Natriumgradienten an den Macula densa-Zellen. Eine Hypothese über die Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems.

Zugleich ein Beitrag zur Genese verschiedener Hochdruckformen. Klin. Wschr. 45, 23 - 30 (1967)

ENDES, P., I. DÉVÉNYI und Sz. GOMBA: Das Verhalten der granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates in transplantiertem Nierengewebe. Virch. Arch. path. Anat. 336, 485 (1963)

FISHER, E.R.: Correlations of juxtaglomerular granulation, pressor activity and enzymes of macula densa in experimental hypertension. Lab. Invest. 10, 707 - 718 (1961)

FISHER, E.R. and H.Z. KLEIN: Effect of sodium state on reactivity of renal juxtaglomerular cells and adrenal zona glomerulosa. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 121, 142 (1966)

FRIEDBERG, E.C.: Zonal variations in the juxtaglomerular granules in mice of different ages. Nephron (Basel) 2, 230 (1965)

GOMBA, Sz.: Studies on the renin content of renal cortex autografts in rats. Acta path. et microbiol. scandinav. 68, 206 - 210 (1966)

GOORMAGHTIGH, N. and K.S. GRIMSON: Vascular changes in renal ischemia. Cell mitosis in the media of arteries. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 42, 227 (1939)

GROSS, F.: Physiologie und Pathologie des Renin-Angiotensin-Systems. In: Handbuch der inneren Medizin, Bd. VIII/2 (1968). Berlin-Heidelberg-New York

HARTROFT, P.M. and W.S. HARTROFT: Studies on renal juxtaglomerular cells. I. Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate. J. exp. Med. 97, 415 (1953)

HARTROFT, P.M. and W.S. HARTROFT: Studies on renal juxtaglomerular cells. II. Correlation of degree of granulation of juxtaglomerular cells with the width of the zona glomerulosa of the adrenal cortex. J. exp. Med. 102, 205 (1955)

HARTROFT, P.M. and W.S. HARTROFT: New approaches in the study of cardiovascular disease: Aldosterone, renin, hypertension and juxtaglomerular cells. Fed. Proc. 20, 845 (1961)

McMANUS, J.F.A.: Further observations on the glomerular root of the vertebrate kidney. Quart. J. micr. Sci. 88, 39 - 44 (1947)

MASSON, G.M.C., S. YAGI, Ch. KASHII and E.R. FISHER: Further observations on juxtaglomerular cells and renal pressor activity in experimental hypertension. Lab. Invest. 13, 321 (1964)

MEYER, D. und P.J. MITTMEYER: Über die Beziehung von Serum-Natriumspiegel, Haematokrit und Granulationsindex der epitheloiden Zellen in den Vasa afferentia der Mäuseniere. V. Symp. d. Ges. f. Nephrologie Lausanne, 1967

PITCOCK, J.A. and P.M. HARTROFT: Pressor activity (renin) of kidneys from sodium-deficient rats and correlation with granulation of juxtaglomerular cells. Fed. Proc. 18, 500 (1959)

SKINNER, S.L., J.W. McCUBBIN and I.H. PAGE: Control of renin secretion. Circulat. Res. 15, 64 (1964 a)

SKINNER, S.L., J.W. McCUBBIN and I.H. PAGE: Renal baroreceptor control of acute renin release in normotensive nephrogenic and neurogenic hypertensive dogs. Circulat. Res. 15, 522 (1964 b)

THURAU, K.: Die intrarenale Rolle des Renin-Angiotensin-Systems für die Regulation des Glomerulumfiltrates und der Natriumausscheidung.
In: KRÜCK, Fr. (Hrsg.): Aktuelle Probleme der Nephrologie IV. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie 1965 (Berlin-Heidelberg-New York 1966), S. 75

THURAU, K.: Influence of sodium concentration of macula densa cells on tubular sodium load. Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 388 (1966)

THURAU, K. und J. SCHNERMANN: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). Klin. Wschr. 43, 410 - 413 (1965)

TOBIAN, L.: Sodium, renal arterial distension and the juxtaglomerular apparatus. Canad. med. Ass. J. 90, 160 (1964)

TOBIAN, L., J. JANECEK and A. TOMBOULIAN: Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 100, 94 (1959)

TOBIAN, L., A. TOMBOULIAN and J. JANECEK: The effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. J. Clin. Invest. 38, 605 (1959)

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse bin ich Frau Prof. Dr. M.P. Geppert und Fräulein Dr. K. Boehme, Biometrisches Institut der Universität Tübingen, zu besonderem Dank verpflichtet.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. H. Wehner, Pathologisches Institut der Universität Tübingen, für seine Hilfe bei der Anfertigung der mikrophotographischen Aufnahmen.

## LEBENSLAUF

Am 7.10.1931 wurde ich, Laszlo Szurmay, als Sohn des Berufsoffiziers Lajos Szurmay und seiner Ehefrau Kornelia, geb. Allender, in Budapest geboren.

1938 - 45 Besuch der Volksschule und des humanistischen Gymnasiums in Szekesfehervar und Budapest.

1945 - 46 als Flüchtling mit der Familie in Niederbayern.

1946 - 51 nach Rückkehr Fortsetzung des humanistischen Gymnasiums in Komarom, Ungarn; Reifeprüfung 1951.

1951 - 52 Da wegen sog. politischer Unzuverlässigkeit keine Möglichkeit zum Hochschulstudium, Tätigkeit als Hilfsarbeiter im Tiefbau.

1952 - 54 Arbeitsdienst in der ungarischen Volksarmee.

1954 - 56 Hilfsarbeiter in einer Ölraffinerie und gleichzeitiges Fernstudium an einem Chemotechnikum in Budapest.

29.11.1956 Flucht in die Bundesrepublik Deutschland.

1957 - 63 Medizinstudium an der Universität Heidelberg. Staatsexamen am 23.8.1963.

1963 - 31.12.1966 Tätigkeit als Medizinalassistent und Assistenzarzt in Mellrichstadt, Mühlacker, Andernach und Maulbronn. Approbation 29.7.1966.

1.1.67 - 31.12.69 Tätigkeit im Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Tübingen.